

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 08073376  
PUBLICATION DATE : 19-03-96

APPLICATION DATE : 07-09-94  
APPLICATION NUMBER : 06213864

APPLICANT : ASAHI CHEM IND CO LTD;

INVENTOR : MORITA KO;

INT.CL. : A61K 38/22 A61K 38/22 A61K 9/08 // C07K 14/635

TITLE : THERAPEUTIC AGENT FOR OSTEOPOROSIS

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a pharmaceutical, preparation for intermittently administered injection, designed to intermittently and subcutaneously administer a parathroid hormone under specific conditions, having excellent therapeutic effects on osteoporosis without reducing cortical bones and high safety, capable of reducing the load on patients and administrable for a long period.

CONSTITUTION: This therapeutic agent for osteoporosis is a pharmaceutical preparation for intermittently administered injection having a parathroid hormone (PTH) and used for intermittently and subcutaneously administering the PTH in a dose of 100-200 units at a time of administration once a week. Human PTH (1-34) which is an active fragment of the PTH is preferred as the PTH. Saccharides such as mannitol or sucrose and/or common salt, etc., are preferably added in preparing the pharmaceutical preparation for injection.

COPYRIGHT: (C) JPO

BD

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-73376

(43) 公開日 平成8年(1996)3月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/22	AB J			
	ADD			
9/08	F			
		A 6 1 K 37/ 24	AB J	
			ADD	

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-213864	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成6年(1994)9月7日	(72) 発明者	藤田 拓男 神戸市東灘区森北町5丁目1の8の202
		(72) 発明者	森田 香 東京都港区芝浦4-5-13 旭化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 骨粗鬆症治療薬

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 P T Hを含有する骨粗鬆症治療用の間欠投与注射用製剤であって、1回の投与当たり100 ~200 単位のP T Hを1週間に1回の間欠皮下投与するための上記製剤。

【効果】 骨粗鬆症の患者に対して海綿骨の骨量増加作用を有し、しかも皮質骨を減少させる副作用がなく、安全で、しかも週1回投与により患者の負担を軽くでき、長期間の使用が現実的に行える点で優れた有用な骨粗鬆症治療用の治療剤を提供できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 PTHを含有する骨粗鬆症治療用の間欠投与注射用製剤であって、1回の投与当たり100～200単位のPTHを1週間に1回の間欠皮下投与するための上記製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、PTHを有効成分とする間欠投与用の骨粗鬆症治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】副甲状腺ホルモン(PTH)は、副甲状腺から分泌されるホルモンでカルシトニン、ビタミンDとともにカルシウムの恒常性の維持に重要な役割を果たしている。血清カルシウムが低下するとPTHが分泌され、骨吸収の促進、腎尿管からのカルシウム再吸収の亢進、および腎における1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>合成の促進を介して血清カルシウムを上昇させる。

【0003】今までにウシ、ブタ、ヒト、ラット及びニワトリのPTHの化学構造が明らかにされており、ニワトリでは88個、その他は84個のアミノ酸からなる単鎖のポリペプチドである[Disorders of bone and mineral metabolism, The target tissue action of parathyroid hormone (eds Coe FL & Favus MJ), p123, Raven Press, New York, 1992, Bone Miner 3:689,1988]。またその他に、ヒトPTH(ヒトPTH(1-84); Biochemistry 17: 5723, 1978)のN端側フラグメントであるヒトPTH(1-34) [Proc Natl Acad Sci USA 68:63, 1971] も知られていた。

【0004】これらのPTHの生物活性は、主として(1)犬、ひよこまたはラットを用いて血清Ca上昇反応をみる方法、(2)ラットの腎皮質膜のホモジネートを用いてアデニレートシクラーゼの活性化作用をみる方法によって測定されているが、上述のヒトPTH(1-34)は、これらの測定法においてもウシPTHと等モルで同等の生物活性を有することが知られている [Proc Natl Acad Sci USA 68:63, 1971, Endocrinology 99:429, 1976]。

【0005】PTHの主な標的臓器としては腎と骨があげられるが、PTHは標的細胞の細胞膜レセプターと結合し、アデニールサイクラーゼを活性化することにより、cyclic AMPの産生を介し、その作用を発現すると考えられている。この作用機序を応用し、PTHを外因性に負荷し、副甲状腺機能低下症のPTHに対する腎の反応性を調べるEllsworth-Howard試験は、病型鑑別に重要な検査として古くから用いられている。この試験には、従来ウシPTHが用いられてきたが現在はヒトPTHの活性フラグメントであるヒトPTH(1-34)が用いられている。

【0006】一方、骨に対するこれまでの研究からは、PTHの受容体は破骨細胞ではなく骨芽細胞にあり、骨芽細胞を介した間接的な作用により骨吸収(骨を削る作用と言える)を促進することが知られている。1930年代に

2

PTHを幼若ラットに投与すると骨量が増加する事実が知られたが[Endocrinology 16:547, 1932, Archs Path 18: 63, 1932, Am J Anat 62:237, 1938]、PTHのanabolicな作用については長い間注目されなかった。しかし、1970年代になり、KaluらによりPTHの骨量増加作用が確認されて再度注目を浴びるようになった[Lancet 27:1363, 1970]。

【0007】PTHの骨粗鬆症に対する臨床試験について、Reeveらは21人の骨粗鬆症患者にhPTH(1-34) 500単位(100μg)を6～12ヶ月間連日皮下投与した。この治療により腸骨海綿骨の著しい増加を認めたが、一方で皮質骨の減少をもたらした。つまり全体としてのカルシウムバランスは変わらなかったことから、PTHを単独で連日投与した場合には、皮質骨から海綿骨へのカルシウムを移動させることにより海綿骨は増加させるが皮質骨を減少させると考えられ[Br Med J 280:1340, 1980]、骨粗鬆症の治療には、少なくともPTHを単独では用いるべきではないという認識となった。このことは、これ以後の研究、試験において、PTHは、単独ではなく活性型ビタミンD、カルシトニン、bisphosphonatesまたはエストロゲンとの併用が試みられていることから伺い知ることができる。すなわち、SlovikらによるhPTH(1-34) 400-500単位、および1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 0.25μgを8人の骨粗鬆症患者に12ヶ月間、連日併用投与した報告[J Clin Invest 68:1261, 1981]、またReeveらのhPTH(1-34)を初めの1週間連日投与し、次の3週間は1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>を連日投与するサイクルを繰り返す周期的治療を15ヶ月間以上にわたって行った報告[Eur J Clin Invest 17:421, 1984]、HeshらのhPTH(1-38)とカルシトニンとの周期投与試験の報告[Calcif Tissue Int 44:176, 1989]、hPTH(1-38)とEHDP(bisphosphonate)との周期投与試験の報告[Klin Wochenschr 66:976, 1988]、また、Reeveら、LindsayらのhPTH(1-34)とエストロゲンとの併用投与の報告がみられる[Osteopor Int 1:162, 1991, J Bone Miner Res (Abstract) 8[Suppl.1]:S130, 1993]。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】上述の如く、PTHの単独投与により骨粗鬆症治療が有効に行い得るのか必ずしも明確でなく、かえって困難であるとの一般的な認識が支配的であり、さらに週1回の特定量の間欠皮下投与により、骨量の低下を見せずに、骨粗鬆症治療が有効に行い得るのか全く保証されていない状況にあった。

【0009】また、前述の如く、従来のいずれの試験においてもPTHは連日投与されており、この様に、長期間連日投与する方法は、臨床上継続することが困難であり、また患者にとっても毎日注射を打たれることは好ましくなく、簡便で有用な骨粗鬆症治療剤が待たれていた。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は、皮質骨を減

少させることがなく、優れた骨粗鬆症治療効果を有し、安全性が高く、さらに長期間の投与が可能な骨粗鬆症治療薬を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、意外にも、PTHを週1回の間欠皮下投与することにより、上記の問題が解決されることを確認し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、PTHを含有する骨粗鬆症治療用の間欠投与注射用製剤であって、1回の投与当たり100～200単位のPTHを1週間に1回の間欠皮下投与するための上記製剤である。

【0011】本発明では、PTHとしてウシ、ブタ、ヒト、ラット及びニワトリの天然型PTH、あるいはPTHの活性フラグメントであるヒトPTH(1-34)が例示されるが、特に好ましくはヒトPTH(1-34)が挙げられる。また本発明の注射用製剤を調製するに際しては、常法の製剤化技術にて製剤化することができるが、例えば、マンニトール、シュクロース、マルトース、ラクトース、トレハロース等の糖類及び/または食塩等を添加することが好ましい。また必要に応じてその他に等張剤やpH調節剤等を添加することも行い得る。本発明の注射用製剤は、凍結乾燥等の手段により、固体としてもよく、用事に蒸留水や生理食塩水等で溶解しても、あるいは予め溶解された製剤であってもよい。本発明に製剤においては、1回の投与当たり常用量として、100～200単位のPTHを1週間に1回の間欠皮下投与できればその効果が認められる。通常、200単位を越える投与量では、熱感などの循環器系、悪心などの消化器系の副作用などが出やすくなるので、あまり好ましくない。

【0012】また、本発明におけるヒトPTH(1-34)は、急性毒性(LD50)が雌雄マウスの経口、皮下、筋肉内、静脈内のいずれにおいても3300単位/kg以上と安全な医薬品である。

【0013】

【実施例】次いで本発明の実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明は何らこれらによって限定されるものではない。

【0014】

【実施例1】ヒトPTH(1-34) 3.51 mg とシュクロース13 g及び食塩650mgを注射用蒸留水 650 ml に溶解し、次

いで除菌フィルターを通した後、1バイアルあたり0.5 mlづつ充填し、凍結乾燥する。バイアルを窒素充填後、ゴム栓を用いて密封して、ヒトPTH(1-34)を5単位含有する注射剤を得た。また、ヒトPTH(1-34) 108 mgとシュクロース30 g及び食塩1.5gを注射用蒸留水 1500 ml に溶解し、同様の方法でヒトPTH(1-34)を100単位含有する注射剤を得た。以後、本注射剤を用時溶解し、以下の実施例で用いた。

【0015】

【実施例2】退行期骨粗鬆症と診断された患者(厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合研究班」の定める診断基準で4点(ほぼ確実)以上の患者)について、5、100あるいは200単位のヒトPTH(1-34)をそれぞれ週に1回皮下投与した。5または100単位投与群は1バイアル中にヒトPTH(1-34)を5または100単位含有する注射用製剤を生理食塩水1mlに用時溶解して1ml投与した。また、200単位投与群は100単位含有する注射用製剤2本を生理食塩水1mlに用時溶解し投与した。各群6名の患者に対して投与し、投与期間は26週間(約6ヵ月)とした。その患者背景は表1に示す通りである。

【0016】投与期間中はカルチトン製剤、ビタミンD製剤、イブリフラボン製剤、エストロゲン製剤、蛋白同化ホルモン製剤、医師の処方によるカルシウム製剤、その他骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止した。骨評価としては、海面骨として腰椎骨密度と皮質骨として橈骨骨密度の測定を行った。腰椎は二重エネルギーX線吸収測定法(DXA法)または二重光子吸収測定法(DPA法) [Phys Med Biol 11:174, 1966] を用いて第2～第4腰椎骨密度の測定を開始時、3ヵ月後及び6ヵ月後に行った。また橈骨は単一光子吸収測定法(SPA法) [Science 142:230, 1963] を用いて非利手側の前腕遠位1/3部位の骨密度の測定を開始時、3ヵ月後及び6ヵ月後に行った。骨評価の結果として、表2～表4と図1に腰椎海面骨の骨密度の結果を、また表5に橈骨の骨密度の結果を、それぞれ示した。

【0017】

【表1】

患者背景

投与群	症例番号	年齢	性別	身長	体重
5単位 投与群	1	44	女	154	64
	2	70	女	151	81
	3	66	女	152	47
	4	77	女	142	46
	5	75	女	145	40
	6	60	女	153	42
100単位 投与群	7	80	女	145	41
	8	73	女	154	54
	9	74	女	135	48
	10	86	女	134	40
	11	69	女	151	52
	12	64	女	150	47
200単位 投与群	13	72	女	144	39
	14	63	女	147	45
	15	72	女	153	48
	16	69	女	147	42
	17	64	女	147	45
	18	61	女	150	50

【0018】

\* \* 【表2】

ヒトPTH(1-34) 5単位投与群の腰椎L2～4骨密度変化率(%)

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	平均値±SE
開始時	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
13週後	0.4	-1.6	2.5	-3.0	2.6	-0.7	0.03±0.92
26週後	0.0	-1.8	1.9	1.0	0.2	-3.1	-0.3±0.75

【0019】

※30※ 【表3】

ヒトPTH(1-34) 100単位投与群の腰椎L2～4骨密度変化率(%)

	症例7	症例8	症例9	症例10	症例11	症例12	平均値±SE
開始時	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
13週後	6.8	-3.3	-1.4	1.1	2.7	0.0	0.98±1.44
26週後	6.8	-0.2	1.6	3.2	12.5	-0.7	3.87±2.05

【0020】

★ ★ 【表4】

ヒトPTH(1-34) 200単位投与群の腰椎L2～4骨密度変化率(%)

	症例13	症例14	症例15	症例16	症例17	症例18	平均値±SE
開始時	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
13週後	1.7	-1.8	0.0	3.5	3.4	3.8	1.77±0.92
26週後	3.4	5.6	0.7	3.5	8.4	11.9	5.58±1.64*

\*:P&lt;0.01 (対5単位)

【0021】

【表5】

SPAによる前腕遠位1/3部位の骨密度変化率(%)

各群=6症例 (Mean±SE)

	5単位	100単位	200単位
開始時	0.0	0.0	0.0
13週後	-0.22±0.59	0.38±1.68	-0.10±1.97
26週後	-0.44±0.64	-0.18±3.19	1.12±1.69

【0022】表及び図から分かる通り、骨粗鬆症患者にヒトPTH(1-34)を間欠投与することにより100、200単位と容量依存的に腰椎海面骨の骨密度を増加させた。また橈骨の骨密度はいずれの投与量においても有意な変化はなかった。即ち、本発明の間欠投与製剤によれば、海面骨の骨密度を増加させ、皮質骨の骨密度に対しても減少させることがない有用な骨粗鬆症治療剤となり得ることが確認できた。

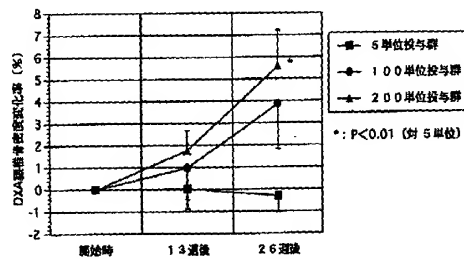
【0023】

【発明の効果】本発明の骨粗鬆症治療剤は、骨粗鬆症の患者に対して海面骨の骨量増加作用を有し、しかも皮質骨を減少させる副作用がなく、安全で、しかも週1回投与により患者の負担を軽くでき、長期間の使用が現実的に行いえる点で優れており、骨粗鬆症を改善せしめる有用な治療剤となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 腰椎海面骨の骨密度の変化を示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

// C 0 7 K 14/635

8318-4H